

**UNIVERSIDADE DO PORTO**

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**

**Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica**

**ESTADO ATUAL DO PARADIGMA DA TERAPIA DIRIGIDA NO  
CANCRO COLO-RETAL METASTIZADO, ILUSTRADO COM UM  
CASO CLÍNICO**

**João Pedro da Silva Machado Lobo**

**Porto, 2013**

# **Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica**

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Letivo 2012/2013

## **ESTADO ATUAL DO PARADIGMA DA TERAPIA DIRIGIDA NO CANCRO COLO-RETAL METASTIZADO, ILUSTRADO COM UM CASO CLÍNICO**

João Pedro da Silva Machado Lobo<sup>a</sup>

**Orientador:** Dr. Franklim Peixoto Marques<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Aluno do 6º ano profissionalizante do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; número de aluno: 071001140; endereço eletrónico: joamachadolobo@gmail.com

<sup>b</sup> Professor auxiliar convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; assistente hospitalar graduado do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

**Porto, 2013**

Trabalho académico com parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar do Porto – referência 395/12(271-DEFI/333-CES)

Tese redigida de acordo com as regras preconizadas pela Comissão de *Vancouver*

Texto redigido ao abrigo do acordo ortográfico de 1990

# Índice

Dedicatória .....	iv
Abreviaturas .....	v
Resumo .....	vi
Abstract.....	vii
Epidemiologia.....	1
Etiologia, Fatores de Risco e Genética.....	2
Rastreio, Diagnóstico e Estadiamento .....	3
Tratamento da Doença Localizada (Estadio 0-III) .....	4
Tratamento da Doença Metastizada (Estadio IV).....	7
Agentes Biológicos dirigidos à Angiogénese.....	11
Agentes Biológicos dirigidos ao EGFR.....	16
Novos Agentes.....	21
Caso Clínico .....	24
Discussão do Caso Clínico .....	26
Conclusão .....	28
Agradecimentos .....	29
Referências Bibliográficas.....	30
Anexos .....	50
Tabela I – Estadiamento do cancro do cólon .....	50
Tabela II – Estádios do cancro do cólon.....	51

## **Dedicatória**

Ao meu tutor, pelos seus ensinamentos que me despertaram para o Mundo da Oncologia, pelos seus valiosos conselhos, pela sua disponibilidade para me ajudar e pela capacidade de tornar aquilo que parece complexo em algo simples.

À minha mãe, pelo apoio incondicional, pela paciência inesgotável e por poder contar sempre com o seu incentivo.

Aos meus amigos e futuros colegas de profissão, por saber que poderei contar sempre com eles nos bons e maus momentos.

A ti, pela confiança absoluta que sempre depositaste em mim.

## Abreviaturas

5-FU/LV – 5-fluorouracilo/leucovorin

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

APC – *Adenomatous polyposis coli*

CapeOx – Capecitabina com Oxaliplatina

CCR – Cancro colo-retal

CEA – Antígeno carcino-embrionário

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR – Recetor do fator de crescimento epidérmico

EMA – *European Medicines Agency*

EUA – Estados Unidos da América

FAP – Polipose Adenomatosa Familiar

FDA – *Food and Drug Administration*

FGF – Fator de crescimento dos fibroblastos

FOLFIRI – 5-fluorouracilo/ácido folínico com Irinotecan

FOLFOX – 5-fluorouracilo/ácido folínico com Oxaliplatina

FOLFOXIRI – 5-fluorouracilo/ácido folínico com Oxaliplatina e Irinotecan

FU – Fluoropirimidinas

HER – Recetor do fator de crescimento epidérmico humano

HIF-1 – Fator induzível pela hipóxia 1

HNPCC – Cancro Colorectal não Poliposo Hereditário (síndrome de *Lynch*)

HTA – Hipertensão arterial

Ig – Imunoglobulina

K-RAS – *Kirsten rat sarcoma*

mCCR – Cancro colo-retal metastático

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

PET-CT – Tomografia por emissão de positrões

PIGF – Fator de crescimento placentário

PSOF – Pesquisa de sangue oculto nas fezes

QT – Quimioterapia

QT/RT – Quimioradioterapia

RMN – Ressonância magnética nuclear

RT – Radioterapia

Rx – Radiografia

SNP – *Single nucleotide polymorphisms*

TC – Tomografia computadorizada

TEM – Microcirurgia transanal endoscópica

TME – Excisão mesorretal total

UICC – *Union for International Cancer Control*

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

## Resumo

*Introdução* Na última década têm-se verificado importantes progressos no tratamento do cancro colo-retal metastizado, nomeadamente através do desenvolvimento de terapias biológicas dirigidas e da sua incorporação em esquemas de quimioterapia.

É *objetivo* deste artigo fazer uma revisão do estado atual do paradigma da terapia dirigida no cancro colo-retal metastizado, abordando o papel e limitações dos agentes biológicos já aprovados, assim como os novos agentes em desenvolvimento. As dificuldades na abordagem do cancro colo-retal avançado e as implicações inerentes ao recurso às terapias dirigidas serão ilustradas com um caso clínico de um doente seguido no Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António.

*Desenvolvimento* O cancro colo-retal constitui um espectro de várias doenças que resultam de uma complexa interação entre fatores anatómicos, histológicos, cromossómicos e moleculares. Sendo assim, o tratamento personalizado e dirigido da doença parece ser o futuro. O cancro colo-retal metastizado tem-se transformado cada vez mais numa condição crónica que requer cuidados a longo-prazo.

*Conclusão* O desenvolvimento de terapias dirigidas baseadas no estado de biomarcadores tumorais tem-se tornado um aspeto dominante no tratamento deste cancro. Porém, apesar de avanços significativos na compreensão da biologia molecular e genética do cancro colo-retal, continuamos muito aquém da melhor estratégia para a seleção dos doentes que poderão beneficiar de uma terapêutica biológica em particular. A investigação nesta área nunca foi tão importante e promissora.

**Palavras-chave:** Bevacizumab, cancro colo-retal, Cetuximab, fator de crescimento endotelial vascular, Panitumumab, recetor do fator de crescimento epidérmico

## Abstract

*Introduction* In the last decade we have witnessed important progress in the treatment of metastatic colorectal cancer, namely by the development of biologic targeted therapies and their combination with chemotherapy schedules.

The *objective* of this article is to review the state of art of the paradigm of targeted therapy in metastatic colorectal cancer, concerning not only the role and limitations of the biologic agents already approved for clinical use, but also the new agents in development. The problems related to the management of advanced colorectal cancer and the implications of the use of targeted therapies will be illustrated with the clinical case of a patient followed in Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António.

*Discussion* Colorectal cancer constitutes a spectrum of distinct diseases that result from a complex interaction of anatomic, histologic, cromossomal and molecular factors. This way, individualized and targeted treatment of the disease seems to be the future. Metastatic colorectal cancer has been transforming into a chronic condition that requires long-term health-care.

*Conclusion* The development of targeted therapies based on the tumour biomarker status has become a dominant aspect in the treatment of this cancer. However, and despite significant advances in our comprehension of the genetics and molecular biology of colorectal cancer, we are still well below the best strategy concerning the selection of patients who would benefit of a targeted therapy in particular. Investigation in this area has never been so important and promising as today.

**Key-words:** Bevacizumab, Cetuximab, colorectal cancer, epidermal growth factor receptor, Panitumumab, vascular endothelial growth factor



## **Epidemiologia**

A nível mundial, mais de um milhão de novos casos de CCR são diagnosticados anualmente, correspondendo a cerca de quinhentas mil mortes (1). Trata-se da terceira neoplasia mais comum e da terceira mais mortal em todo o Mundo, representando aproximadamente 10% da incidência de doença oncológica (2). O cancro do cólon é mais frequente que o do reto, numa proporção de 2:1 nas populações de alto risco. As taxas de incidência e de mortalidade padronizadas para a idade são cerca de 17,2 e de 8,2 por 100.000 habitantes por ano, respetivamente. Em quase todos os países, as referidas taxas são superiores no sexo masculino (2, 3).

É a segunda causa de morte por cancro na Europa, contribuindo para mais de 200.000 mortes anuais (4, 5). Em Portugal constitui o terceiro cancro mais prevalente, logo após o cancro da mama e da próstata, e representa a neoplasia que mais mata, com taxas de incidência e de mortalidade padronizadas de 31,4 e 14,6, respetivamente (superiores às taxas mundiais) (5). A sobrevivência aos 5 anos na região Norte em 2000-2001, ajustada para a idade, foi de 57,5%, próximo do valor médio europeu (6, 7).

A tendência das taxas de incidência e mortalidade por CCR nos EUA tem sido a diminuição progressiva nos últimos anos (8). A incidência está a aumentar rapidamente em países como o Japão, China, e países da Europa de Leste, o que se pensa estar relacionado com a adoção de estilos de vida ocidentais (9).

A mortalidade por CCR tem diminuído nos últimos 30 anos, muito graças às estratégias de rastreio e novas modalidades de tratamento.

## **Etiologia, Fatores de Risco e Genética**

O risco de desenvolver CCR é definido pela predisposição genética bem como pela interação com fatores ambientais. A idade constitui o principal fator de risco, sendo que 90% dos CCR esporádicos ocorrem em indivíduos com mais de 50 anos (10).

85% dos CCR são verdadeiramente esporádicos, não se conhecendo a causa primária que os origina, sendo os restantes 15% o resultado de CCR familiar, síndromes genéticas ou doença inflamatória intestinal (11).

Aproximadamente 5% dos CCR são devidos a mutações germinativas específicas com alta penetrância, conferindo uma verdadeira suscetibilidade genética para o desenvolvimento de CCR, bem como para uma panóplia de tumores extracólicos. Estes incluem síndromes conhecidos com herança autossômica dominante, como o HNPCC, a FAP, entre outros. Dos restantes 95%, cerca de 20 a 30% apresentam uma história familiar positiva, não podendo ser categorizados em nenhum destes síndromes (12, 13). Mais de um terço do risco excessivo de CCR parece ser explicado por diferenças nos fatores comportamentais, nomeadamente dieta pouco saudável (14). Intervenções neste campo podem atenuar estas disparidades no risco de CCR, sendo que um estilo de vida saudável pode evitar até 70% dos CCR (15).

O CCR desenvolve-se através da acumulação sucessiva de alterações genéticas e epigenéticas que transformam a mucosa, levando ao aparecimento de adenomas, os quais podem evoluir para cancro invasivo (16). Este modelo foi primeiramente proposto por *Fearon* e *Vogelstein* (17). Acredita-se que esta transformação da mucosa se desenvolve ao longo de 10 a 15 anos, oferecendo uma janela de oportunidade ótima para rastreio (18).

Entre as vias moleculares com implicação na carcinogénese desta doença destaca-se a via da instabilidade cromossómica, identificada em quase 85% dos tumores, associando-se a mutações no gene APC e K-RAS (19). Em estudos de caracterização molecular, tumores do cólon e reto revelaram padrões de alterações genómicas semelhantes (20).

## **Rastreio, Diagnóstico e Estadiamento**

A identificação de pólipos adenomatosos e outras lesões pré-malignas, assim como a alta taxa de sobrevivência da doença diagnosticada em estadios precoces, faz do CCR um ótimo candidato a programas de rastreio (21). Nos EUA, apesar destas evidências, apenas 59,1% dos indivíduos com idade superior ou igual a 50 anos são rastreados. Estudos apontam para que 10.000 mortes por CCR poderiam ser evitadas nos EUA anualmente por um rastreio adequado (22).

Vários testes de rastreio têm sido propostos, levando a dúvidas sobre o método ideal (23). São duas as principais estratégias hoje em dia disponíveis: a PSOF e os métodos endoscópicos. Contudo, qualquer que seja o método, este está dependente da adesão da população. Uma meta-análise recente veio mostrar que a sensibilidade e especificidade substancialmente superiores da colonoscopia suplantam a maior adesão da população à PSOF (24). A doença precoce é frequentemente assintomática e os sintomas iniciais, quando presentes, tendem a ser inespecíficos. Daí a importância das estratégias de rastreio (25).

A endoscopia com biópsia é o método *gold-standard* para diagnóstico. Uma vez documentada histologicamente, a doença deve ser estadiada, preferencialmente segundo a atual classificação TNM da AJCC/UICC [Anexos – Tabelas I e II], que inclui o estadiamento clínico (pré-resseção, cTNM), base da decisão de tratamento, e o

patológico (pós-resseção, pTNM), base da avaliação prognóstica (21). Esta classificação baseia-se na invasão em profundidade do tumor primário (T), no número de gânglios linfáticos locais invadidos (N) e na presença ou ausência de metástases à distância (M). Apesar de muitos fatores terem sido identificados como tendo impacto na recorrência e prognóstico da doença, o estadio da neoplasia é o maior preditor de sobrevivência (26).

A abordagem inicial do doente com cancro do cólon deve incluir um doseamento de CEA que, apesar da sua baixa sensibilidade e especificidade como meio de diagnóstico, tem valor prognóstico e como meio de seguimento. A TC toracoabdominal com contraste ou, em alternativa, Rx torácica e ecografia abdominal, são mandatórias para excluir eventuais focos de metastização. Atualmente, a PET-CT deve ser apenas considerada no caso de doença metastática potencialmente ressecável, no sentido de excluir outros focos de metastização (21, 27).

No cancro do reto deve também ser realizada RMN retal e/ou ecografia endoanal para melhor caracterização dos parâmetros T e N, dada as suas implicações na decisão terapêutica, nomeadamente tratamento neoadjuvante (28, 29).

## **Tratamento da Doença Localizada (Estadio 0-III)**

O tratamento primário do cancro do cólon localizado baseia-se na cirurgia, seguido ou não de tratamento adjuvante consoante o estadio patológico (30). Nos pólipos malignos (Tis N0 M0 ou T1 N0 M0) a excisão local pode ser considerada, mas na restante doença localizada a resseção cirúrgica ampla com remoção da drenagem linfática é o procedimento *gold-standard*.

A decisão de instituir QT adjuvante deve ter em conta as características do doente e da doença, devendo esta ser usada em todos os estadios III e nos estadios II de alto risco.

Para caracterizar adequadamente estes estadios, pelo menos 12 gânglios linfáticos devem ser ressecados sob pena de subestadiar a doença como um falso estadio II, o que pode levar à não instituição de tratamento adjuvante e subsequente impacto negativo na sobrevivência (30). Um estadio II é considerado de alto risco se estiver presente pelo menos uma das seguintes características: menos de 12 gânglios avaliados; tumor pouco diferenciado; invasão vascular, linfática ou perineural; pT4; apresentação clínica sob a forma de obstrução e/ou perfuração (21).

Protocolos de QT baseados em FU e oxaliplatina constituem a base da QT adjuvante no CCR, mostrando-se superiores à monoterapia com infusão de 5-FU/LV em termos de sobrevivência e progressão livre de doença (31). A pesquisa do *status* de instabilidade de microssatélites deve ser considerada em doentes com menos de 50 anos ou no estadio II, dado que pode identificar um grupo de indivíduos que tem bom prognóstico e que não beneficia de terapêutica adjuvante com 5-FU/LV (27, 32).

O cancro do reto apresenta alguns desafios especiais na decisão terapêutica, nomeadamente a consideração de tratamento neoadjuvante, dado que a posição retroperitoneal do reto na pelve confere maior probabilidade de recidiva com a cirurgia isolada (33). Um dos principais objetivos do tratamento neoadjuvante é reduzir o risco de doença residual pélvica, preservando simultaneamente a função esfinteriana (28). A extensão local e regional da doença deve ser avaliada por RMN e/ou ecoendoanal para aferir a invasão da fáscia mesorretal, ganglionar e a extensão transmural do tumor. A terapêutica neoadjuvante deve ser considerada em todos os tumores com gânglios clinicamente positivos ou que ultrapassam a camada muscular, para reduzir o risco de recidiva e facilitar a resseção R0 (30).

O tratamento neoadjuvante consiste na RT isolada ou QT/RT. Em tumores T3/T4, a QT/RT neoadjuvante melhora o controlo local da doença e facilita ressecções R0 em comparação com RT neoadjuvante isolada. Contudo, não se verificou uma melhoria significativa em termos de sobrevivência global e progressão livre da doença (34). Atualmente, o consenso é que a QT/RT pré-operatória é mandatória para tumores localmente avançados, com invasão da fáscia mesorretal ou cT4, sendo o esquema curto de RT isolada uma opção com maior custo-benefício e menor toxicidade em tumores sem invasão da mesma, onde um *downsizing* não é necessário, dado que a cirurgia é realizada 2-3 dias após o término da RT (30). A adesão ao tratamento é um problema importante, pois em 20-25% dos doentes em que QT/RT com fluorouracilo é uma opção os doentes poderão não ter condições físicas que lhes permitam ser submetidos ao tratamento ou podem mesmo recusá-lo (34). Alternativas são a QT neoadjuvante na sequência de um ciclo de RT, ou mesmo a QT neoadjuvante isoladamente (35).

Nos tumores muito precoces (cT1 N0), a excisão local através da TEM é uma opção. Contudo, para os restantes estadios, a TME é o procedimento *gold-standard* (30). Nos tumores cT1 N0 não candidatos a cirurgia local e nos cT2 N0, a cirurgia com excisão mesorretal sem tratamento neoadjuvante é a opção recomendada. Nestes doentes, se a avaliação patológica pós-operatória revela doença mais avançada, deve ser considerada a QT/RT adjuvante.

QT/RT neoadjuvante seguida de QT adjuvante reduz significativamente as taxas de recorrência locais, a toxicidade a longo-prazo e permite uma maior preservação de esfíncter em comparação com QT/RT adjuvante (36). O benefício da terapêutica adjuvante de uma maneira geral é sobreponível ao da doença no cólon (30).

## Tratamento da Doença Metastizada (Estadio IV)

A cirurgia constitui o tratamento de eleição do CCR localizado (estádios I-III), e a terapia sistémica é o *gold-standard* na doença em estadio IV quando não é totalmente ressecável (37).

Nos últimos 20 anos assistimos a avanços consideráveis no tratamento do mCCR. Até há pouco tempo, o tratamento era baseado em fatores do hospedeiro, como a idade, *performance status* e fatores anatómicos. Os progressos recentes na descodificação genómica e caracterização molecular levaram ao conhecimento cada vez mais aperfeiçoado das vias intracelulares que comandam a proliferação, divisão e apoptose celulares, o que levou à investigação de terapêuticas dirigidas a alvos específicos. A descoberta recente de agentes dirigidos levou à necessidade de classificação molecular do tumor, a qual pode permitir uma melhor estimativa de prognóstico e identificação mais correta dos doentes mais responsivos a uma dada terapêutica. O tratamento personalizado e dirigido parece ser o futuro, tendo em conta a heterogeneidade desta neoplasia, que constitui um espectro de várias doenças na qual interagem fatores de cariz anatómico, histológico, cromossómico e molecular (38).

O cancro do reto localizado deve ser encarado como uma patologia distinta, dadas as diferenças significativas a nível da abordagem cirúrgica e do benefício da QT/RT. Na doença metastizada, não há evidência de diferenças de comportamento entre tumores de origem cólica ou retal, em termos de epidemiologia, histologia ou perfil genético. Assim, não está preconizada uma abordagem terapêutica distinta (39).

Embora a grande maioria dos cancros se apresente com doença localizada ou regional passível de ressecção cirúrgica curativa, aproximadamente 20 a 30% apresentam-se metastizados à distância. Destes, apenas 5 a 15% apresentam ao diagnóstico doença

inicialmente ressecável. Cerca de 40% dos tumores inicialmente tratados com intenção curativa recidivam sob a forma de metástases hepáticas e/ou pulmonares (40). A terapia sistêmica é a base da abordagem do mCCR e antes de a implementar é necessário avaliar se o doente é candidato a ressecção cirúrgica potencialmente curativa. A PET-CT deve ser considerada no estadiamento antes da cirurgia, no sentido de excluir outros focos de metastização (41, 42). Estudos recentes demonstraram que a ressecção do tumor primário seguida de QT em doentes com metástases síncronas irressecáveis está associada a uma maior sobrevivência global e sobrevida livre de progressão, principalmente no caso de metástases hepáticas e tumores bem diferenciados, mas este assunto continua a ser motivo de grande discussão (43, 44).

O fígado é o local mais comum de metastização do CCR. Mais de metade dos doentes com CCR desenvolvem metástases hepáticas no curso da doença, com apenas 20% destas ressecáveis inicialmente e tendo um caráter particularmente agressivo em doentes jovens (45). Após ressecção adequada do tumor primário, quase 50% dos doentes acabam por desenvolver metástases hepáticas metácrônicas (46). Apesar dos avanços nas terapêuticas sistêmicas terem levado a um aumento da sobrevivência, a ressecção hepática é a única terapêutica atual que permite sobrevivência a longo-termo e mesmo a cura, pelo que deve ser oferecida a todos os doentes com doença ressecável (47). 30 a 40% dos doentes com metástases confinadas ao fígado têm doença ressecável ou suscetível a conversão em ressecável após terapêutica sistêmica, levando a uma sobrevivência global aos 5 anos comparável à do estadio III (48). Atualmente os critérios de ressecabilidade estão em expansão e a noção de irressecabilidade está a ser desafiada por novos agentes e estratégias terapêuticas, sendo mais doentes considerados para ressecção hepática (49, 50). A presença concomitante de doença extra-hepática,



nomeadamente pulmonar, não constitui uma contraindicação à abordagem cirúrgica desde que todas as metástases sejam ressecáveis (51, 52).

O pulmão é o local extra-abdominal mais frequente de metástases do CCR, as quais surgem em cerca de 10% dos doentes submetidos a ressecção curativa do tumor primário. A doença pulmonar está mais frequentemente associada ao cancro do reto, nomeadamente do reto baixo, dada a sua drenagem venosa para a circulação sistémica (53). A maioria das metástases pulmonares são irressecáveis no momento do diagnóstico, comprometendo a abordagem cirúrgica. Enquanto que a ressecção de lesões pulmonares isoladas é globalmente aceite pela comunidade médica, a metastasectomia de múltiplas lesões continua a ser controversa. Vários estudos demonstraram que a ressecção de metástases pulmonares em doentes seleccionados, mesmo na presença de metastização hepática, prolonga a sobrevida, e que metastasectomias hepática e pulmonar sequenciais são uma opção (54-56). Uma avaliação rigorosa da reserva cardíaco-pulmonar é imperativa antes do procedimento (57).

O tratamento de primeira linha da doença sistémica é a QT, baseada em esquemas contendo FU, em combinação com outros fármacos, nomeadamente oxaliplatina ou irinotecan. Os regimes combinados mais usados são FOLFOX, FOLFIRI e CapeOx (27). O esquema triplo FOLFOXIRI confere benefícios significativos em termos de sobrevivência global e sobrevivência livre de doença, aumentando a taxa de ressecção R0, porém à custa de uma maior toxicidade em comparação com FOLFIRI (58). Estudos demonstraram que a QT sequencial não é inferior à QT de combinação em doentes com mCRC irressecável em termos de sobrevivência global, apresentando menor toxicidade (59, 60).

A cura do mCCR com uso exclusivo de QT é muito rara; novas estratégias têm vindo a ser estudadas no sentido de aumentar o arsenal terapêutico e prolongar a sobrevida (61).

São três os agentes biológicos aprovados pela FDA e EMA amplamente usados no tratamento do mCCR: o Bevacizumab, um anticorpo monoclonal dirigido contra o VEGF, e o Cetuximab e Panitumumab, dois anticorpos monoclonais dirigidos contra o EGFR. Atualmente, cerca de 60 a 70% dos doentes com mCCR recebe pelo menos um destes agentes durante o curso do seu tratamento (62). A sua introdução e integração em esquemas de QT permitiu melhorar a sobrevida aos 2 anos. Porém, o seu impacto tem sido algo modesto, não tendo ainda sido atingidos ganhos na sobrevida aos 5 anos, o que pode ser explicado por vários motivos: o seu efeito parece manter-se por curtos períodos de tempo, na ordem das semanas a alguns meses, pelo surgimento de resistências; a sua eficácia é presumivelmente restrita a pequenos subgrupos de doentes que expressam marcadores de suscetibilidade. Com exceção da descoberta de mutações do K-RAS como marcadores preditivos da resposta à terapia anti-EGFR, a nossa capacidade de identificar tais subgrupos é ainda limitada, particularmente na seleção dos doentes responsivos à terapia anti-VEGF (63).

Cada vez mais doentes com mCCR são curados ou mantidos vivos com qualidade de vida devido aos progressos nas técnicas cirúrgicas, RT, QT e terapêutica dirigida (64). Os recentes avanços na compreensão das vias intracelulares que comandam a proliferação, divisão e apoptose da célula cancerígena e a descoberta de agentes dirigidos a mediadores destas vias levou à investigação destes fármacos, em monoterapia e/ou combinados com QT. Por outro lado, as complexas análises retrospectivas implementadas no sentido de avaliar fatores preditivos de resposta à terapêutica baseadas no *status* mutacional, não obstante a sua importância, levaram a resultados por vezes contraditórios e inconsistentes em ensaios clínicos versando sobre

os mesmos objetivos, nomeadamente a sobrevivência global. Tal explica a heterogeneidade evidenciada por diferentes *guidelines* em diferentes partes do Mundo, o que muito dificulta a seleção da melhor abordagem terapêutica para um determinado doente (62). A integração dos agentes dirigidos no plano terapêutico do mCCR é um assunto atual, controverso e motivo de discussão na comunidade científica, merecendo um olhar mais atento nesta revisão.

## **Agentes Biológicos dirigidos à Angiogénese**

A angiogénese, processo altamente regulado e fundamental para o crescimento e desenvolvimento fisiológico dos animais, é também um processo fulcral para o crescimento do tumor primário e para o desenvolvimento de metástases. Os tumores recebem oxigénio e nutrientes em quantidades suficientes até um tamanho aproximado de 1-2mm por difusão simples, mas um maior crescimento requer a formação de novos vasos sanguíneos através do recrutamento de células endoteliais precursoras oriundas da medula óssea (65). A este processo, induzido por uma secreção excessiva e inapropriada de mediadores proangiogénicos como o VEGF por parte do tumor, chamamos angiogénese (66). Nos tecidos neoplásicos, esta sequência ordenada de eventos é desregulada, levando à infiltração da massa tumoral por neovasos tortuosos e aberrantes, com perda de plasma para o interstício, tornando-a acidótica e hipóxica. Estes fenómenos fomentam a angiogénese mediada pela via do HIF-1, aumentando a pressão hidrostática sobre o estroma tumoral, diminuindo a perfusão sanguínea e dificultando o acesso de agentes citostáticos à massa tumoral. O extravasamento de células tumorais propicia, por seu turno, a metastização (67, 68).

De entre os vários fatores que regulam a angiogénese, o VEGF assume um papel de destaque, sendo por isso o mais bem estudado. O seu recetor encontra-se amplamente

expresso nas células endoteliais dos vasos que suprem os tumores. O nível de expressão do VEGF tem valor prognóstico, determinando a propensão e o ritmo de desenvolvimento de metástases no CCR, estando altos níveis relacionados com uma maior progressão tumoral, maiores taxas de recorrência e um pior prognóstico global (69, 70). A inibição da angiogênese tem sido uma área de grande estudo, na expectativa de bloquear a formação de neovasos e facilitar o acesso dos agentes de QT ao tumor, resultando na investigação de agentes antiangiogênicos com vários mecanismos de ação, dirigidos diretamente aos ligandos, à porção extracelular ou mesmo ao domínio tirosina-quinase intracelular do recetor do VEGF (71, 72).

Em 2004 a FDA aprovou o primeiro agente biológico antiangiogénico, o Bevacizumab, para o tratamento do mCCR, na sequência de um estudo que demonstrou melhoria da sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta (73). A evidência demonstra que a combinação de FOLFIRI com Bevacizumab é superior à combinação com esquemas em bólus de 5-FU, em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de recorrência (74).

O Bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido contra o VEGF-A, um membro da família do VEGF e principal mediador da cascata angiogénica. A sua combinação com QT em diversos esquemas foi estudada no sentido de avaliar o seu impacto na doença (75). Atualmente está indicado em combinação com regimes de QT baseados no 5-FU/LV para o tratamento de primeira e segunda linha do mCCR, constituindo até há bem pouco tempo o único agente anti-VEGF disponível (27, 76). A sobrevivência global dos doentes com mCCR aumentou significativamente com a adição do Bevacizumab aos esquemas de QT (77).

Os agentes antiangiogénicos apresentam efeitos laterais algo distintos dos evidenciados pelos citostáticos. O Bevacizumab está associado a uma baixa incidência de efeitos laterais graves e não potencia a toxicidade da QT, com exceção do desenvolvimento de fenómenos tromboembólicos. Em vários estudos, o efeito lateral mais frequente foi a HTA de grau 3, um efeito de classe também verificado com outros antiangiogénicos, com prevalência de 4-16% (78). Apesar da falta de *guidelines* sobre a abordagem da HTA nestes doentes, a maioria das vezes é controlada com anti-hipertensores clássicos, raras vezes sendo necessário suspender o Bevacizumab (79). Verificam-se cerca de 10% mais episódios de toxicidade de grau 3 ou 4 em doentes a receber Bevacizumab em comparação com QT isolada. Os principais efeitos laterais incluem HTA, hemorragia, proteinúria, perfuração gastro-intestinal, neutropenia, atraso da cicatrização e fenómenos tromboembólicos arteriais (80). A maioria destes efeitos são controláveis medicamente e alguns estudos não encontraram uma maior incidência em idosos em comparação com doentes jovens (81). Perante estudos que comprovam a manutenção do benefício do Bevacizumab em idosos, a decisão de usar ou não Bevacizumab deve basear-se noutros fatores que não a idade do doente (82, 83). O Bevacizumab está contraindicado em doentes com hemorragia recente ou com síndrome nefrótica (80). Uma meta-análise recente que incluiu mulheres com cancro da mama correlacionou o uso de Bevacizumab com um aumento do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, pelo que parece recomendável que doentes com mCCR devam ter uma monitorização contínua da função cardíaca (84).

O uso de Bevacizumab no tratamento do mCCR tem sido motivo de intenso debate, dado que a maioria dos estudos, quando analisados individualmente, não conseguiram chegar a resultados sobreponíveis, deixando também dúvidas em relação ao custo-benefício. A aprovação pela FDA e EMA contrasta com a não aprovação pela NICE.

Uma recente meta-análise, com o objetivo de avaliar o impacto do Bevacizumab no tratamento de primeira linha do mCCR, demonstrou um aumento da sobrevivência livre de progressão quando em associação com 5-FU/LV ou com esquemas baseados em irinotecan, enquanto os benefícios da combinação com esquemas baseados em oxaliplatina se mostraram menos significativos (85). Na sobrevivência global, apenas os esquemas baseados em irinotecan revelaram aumentos significativos, deixando a impressão de que o esquema FOLFOX não será o mais adequado para combinar com Bevacizumab. São necessários mais estudos para se poder concluir do real benefício da adição de Bevacizumab a esquemas de QT infusionais, nomeadamente esquemas contendo oxaliplatina. Um recente estudo mostrou não existirem diferenças significativas em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e toxicidade entre a adição de Bevacizumab ao esquema FOLFOX ou FOLFIRI (86). Contudo, parece razoável iniciar a associação com FOLFIRI, dado que a QT de primeira linha geralmente é administrada durante longos períodos de tempo, e a toxicidade da oxaliplatina, nomeadamente a neurotoxicidade cumulativa, constitui uma limitação (87).

Não há evidência que suporte a utilização de Bevacizumab no tratamento adjuvante do CCR. Um recente estudo randomizado de fase III mostrou que a adição de Bevacizumab ao esquema FOLFOX em doentes no estadio III não tem qualquer benefício, aumentando os níveis de toxicidade (88).

Os primeiros estudos sobre agentes antiangiogénicos usados em pré-operatório mostraram que estes podiam complicar a recuperação da ferida cirúrgica em doentes submetidos a hepatectomia por metástases hepáticas. Estudos mais recentes revelaram que a adição de Bevacizumab à QT perioperatória não aumenta a morbilidade, mortalidade ou a recuperação quando este é suspenso 6-8 semanas antes da cirurgia (89,

90). As *guidelines* atuais recomendam um período de suspensão de 6 semanas pré-operatório e 6-8 semanas pós-operatório (27), embora um período de 4-5 semanas de intervalo pré-operatório pareça ser suficiente (91). Teoricamente, a utilização do Bevacizumab no contexto adjuvante seria particularmente vantajosa, dado que este agente apresenta o seu máximo efeito quando a massa tumoral é pequena e existe pouca doença residual (92); porém, resultados de diversos estudos contrariam esta ideia, não se verificando diferenças significativas na sobrevivência dos doentes que o receberam como terapêutica adjuvante e constatando-se um aumento da toxicidade hepática (93, 94).

Várias questões relativas à ação do Bevacizumab ainda permanecem por responder. Por um lado, a sua ação cito-redutora parece estar dependente da combinação com outros agentes de QT, sendo bastante limitada em monoterapia. Por outro lado, e ao contrário dos agentes anti-EGFR, ainda não foi isolado qualquer biomarcador que permita identificar um subgrupo de doentes que beneficie particularmente deste agente. Recentemente, inúmeros polimorfismos germinativos de genes como o VEGF-A, denominados SNP, têm-se assumido como potenciais biomarcadores da resposta a agentes antiangiogénicos, e são alvo de contínuo estudo (95).

Continua motivo de grande discussão se doentes em progressão sob QT e Bevacizumab devem continuar a recebê-lo após a mudança da QT, pois apesar do benefício na sobrevida livre de progressão, a doença acaba invariavelmente por progredir. Tal pode dever-se a mecanismos de escape que façam uso de vias independentes do VEGF-A induzidas pela hipóxia a que o tumor está sujeito, como a via do FGF, cujos níveis séricos estão elevados em doentes com mCCR tratados com Bevacizumab antes da progressão da doença (96). Novos agentes que bloqueiem estas vias de escape estão em desenvolvimento para combater a resistência à terapia com Bevacizumab (97). Estudos

recentes apoiam a manutenção do Bevacizumab em combinação com QT de segunda linha nestes doentes, mostrando um aumento da sobrevida global e um perfil de toxicidade aceitável em comparação com os que recebem apenas QT de segunda linha (98-100). A troca de esquema de QT e manutenção da terapia antiangiogénica parece aumentar a vulnerabilidade das células endoteliais dos neovasos que suprem o tumor, enquanto a suspensão da terapia desencadeia um efeito *rebound*, acelerando a revascularização e o crescimento tumoral (101).

Continua a existir bastante discussão sobre a melhor abordagem do tumor primário assintomático acompanhado de metástases síncronas irresssecáveis. Alguns estudos apontam uma melhor sobrevida global em doentes submetidos a ressecção do tumor primário (43). Contudo, existem dúvidas quanto à necessidade da ressecção cirúrgica do primário, mesmo recorrendo à combinação de Bevacizumab com QT. Um estudo recente da combinação de Bevacizumab com QT mostrou não haver um aumento da morbilidade quando o primário não é ressecado. A ressecção paliativa por rotina do tumor primário não parece estar indicada em doentes com doença metastática síncrona (102).

Atualmente não existe evidência de que a associação de Bevacizumab com um agente anti-EGFR aumente a eficácia, traduzindo-se em maiores níveis de toxicidade. Isto observou-se quer na combinação com Cetuximab ou Panitumumab, parecendo tratar-se de um efeito de classe (103-105).

## **Agentes Biológicos dirigidos ao EGFR**

O EGFR foi o primeiro recetor de fatores de crescimento a ser alvo de terapia dirigida em contexto de doença neoplásica. Trata-se de um recetor do tipo tirosina-quinase da família HER, cuja ativação pelo seu principal ligando, o EGF, resulta na sua



dimerização e autofosforilação, ativando inúmeras vias metabólicas, como as vias RAS-RAF-MEK-ERK e PI3K-Akt-mTOR, resultando num aumento da proliferação, crescimento e sobrevivência das células tumorais. A expressão do EGFR está aumentada em 60-75% dos CCR e esta sobre-expressão resulta na sua ativação independente de ligando, constituindo um marcador de mau prognóstico (106).

Atualmente são dois os anticorpos monoclonais dirigidos contra o EGFR aprovados pela FDA e EMA para o tratamento do mCCR. O Cetuximab, um anticorpo quimérico IgG1, e o Panitumumab, um anticorpo totalmente humanizado IgG2. Estes estão indicados, quer em monoterapia quer em combinação com QT, no tratamento do mCCR em doentes K-RAS não mutados (27).

As mutações do oncogene K-RAS, presentes em aproximadamente 40% dos CCR, resultam na ativação constitutiva, e independente do EGFR, da cascata RAS-RAF-ERK (107). Vários estudos demonstraram que apenas tumores K-RAS não mutados respondem significativamente à terapia com anti-EGFR, alcançando um aumento da sobrevivência livre de progressão, pelo que a pesquisa de mutações do gene K-RAS foi aprovada como indicador preditivo negativo de resposta a estes agentes. Assim, está preconizada a pesquisa da mutação K-RAS em doentes com mCCR, estando a terapêutica anti-EGFR aprovada apenas em doentes K-RAS não mutados (108). Além do seu papel como único biomarcador de resposta aos anti-EGFR, há evidência crescente de que as mutações K-RAS estão associadas a doença de pior prognóstico.

Nem todos os tumores K-RAS não mutados respondem ao tratamento com Cetuximab ou Panitumumab, pelo que mutações noutros genes estarão envolvidas. Doentes com a mutação V600E BRAF têm um pior prognóstico e progridem mais rapidamente do que os doentes BRAF não mutados (109). Estudos recentes demonstraram que mutações nos

genes BRAF (até 10% dos tumores), N-RAS (até 5% dos tumores) e PIK3CA (até 20% dos tumores) poderão constituir fatores preditores de resistência, tornando-se imperioso o desenvolvimento de novas terapias que bloqueiem as vias moleculares a jusante do oncogene K-RAS (110-112). Os estudos atuais ainda não mostraram evidência suficiente para guiar o tratamento com agentes anti-EGFR com base no estado mutacional de BRAF (27).

Em oposição aos agentes antiangiogênicos, os anti-EGFR apresentam benefícios em monoterapia em doentes com mCCR refratários à terapêutica, apesar da sua eficácia ser significativamente melhorada quando em combinação com a QT. O Cetuximab em doentes refratários ao irinotecan aumentou a sobrevivência livre de progressão (113), efeito que parece relacionado com a capacidade de restaurar a sensibilidade das células tumorais à QT para os quais estas haviam desenvolvido resistência. O mecanismo deste efeito ainda não está completamente esclarecido, mas parece estar relacionado com a inibição da via PI3K-Akt (63).

O Cetuximab, aprovado em 2004 pela FDA em doentes refratários ou intolerantes ao irinotecan, atua por vários mecanismos: impede a dimerização do EGFR através da ligação ao domínio extracelular do recetor, promove a sua internalização e subsequente degradação, diminuindo o número de recetores expressos na superfície das células, inibe a sua deslocação para o núcleo impedindo os seus efeitos na transcrição de genes, e promove a destruição das células tumorais através de citotoxicidade celular mediada por anticorpos e através da fixação do complemento (114). O seu benefício na sobrevivência global em doentes K-RAS não mutados, como terapêutica de primeira, segunda ou terceira linha, foi evidenciado em monoterapia ou em combinação com FOLFIRI e FOLFOX (115). O Cetuximab aumenta também as taxas de ressecção R0. Porém, outros estudos não conseguiram demonstrar para a combinação com FOLFOX o

mesmo benefício verificado para a combinação com FOLFIRI (116, 117). Uma meta-análise recente mostrou que a associação de Cetuximab ou Panitumumab com QT de primeira linha contendo oxaliplatina não possui benefício na sobrevivência (118). Esta variação entre estudos sugere que o *status* K-RAS não é o único preditor de resposta ao Cetuximab, e que os esquemas de QT também têm importância (119). Com base nestes resultados, é precoce recomendar o uso sistemático dos anti-EGFR em combinação com QT baseada em oxaliplatina (37). O Cetuximab está atualmente a ser avaliado no contexto de terapêutica neoadjuvante no cancro do reto (120, 121). O Panitumumab, aprovado pela FDA em 2006, apresenta provavelmente o mesmo mecanismo de ação do Cetuximab, impedindo igualmente a dimerização do EGFR, ligando-se ao domínio extracelular do recetor. Este revelou-se também benéfico na sobrevivência global quando adicionado a QT ou em monoterapia, em terapêutica de primeira, segunda ou terceira linha (122).

Existe discussão acerca do benefício da utilização de um agente anti-EGFR em doentes que progrediram sob o efeito de outro agente deste tipo. Um estudo recente que avaliou o impacto do Panitumumab em doentes que progrediram sob terapia com Cetuximab parece evidenciar algum benefício em doentes que não teriam outro tipo de tratamento disponível (123). Porém, esta opção terapêutica é ainda considerada não recomendada (27).

A disponibilidade de agentes anti-VEGF e anti-EGFR levanta várias questões acerca de qual destes agentes dirigidos deve ser preferido em primeira linha. O primeiro estudo que comparou o Bevacizumab com o Cetuximab como tratamento de primeira linha do mCCR, em combinação com FOLFIRI e em doentes K-RAS não mutados, revelou resultados semelhantes. Os autores sublinham a importância de avaliar os diferentes subgrupos de mutações do K-RAS, bem como de outros biomarcadores de resposta para

ambos os agentes (124). No contexto de terapêutica de conversão, a evidência apoia o uso de agentes anti-EGFR em detrimento do Bevacizumab, pelo que os agentes anti-EGFR têm vindo a ser cada vez mais utilizados como terapêutica de primeira linha no mCCR no limiar da ressecabilidade. A EMA recentemente recomendou a extensão do uso de Panitumumab à terapêutica de primeira linha, em combinação com FOLFOX. Os agentes anti-EGFR podem ser preferidos ao Bevacizumab como primeira linha em doentes K-RAS não mutados em que a ressecção da doença seja uma possibilidade, quando se pretende induzir uma remissão, ou perante um tumor de grandes dimensões, quando um alívio sintomático rápido por diminuição da massa tumoral seja necessário (62). Por oposição ao verificado com os agentes antiangiogénicos, o efeito dos agentes anti-EGFR mantém-se ou é até ampliado em contexto de terapêutica de segunda e terceira linhas. Assim, se o objetivo principal do tratamento for o aumento da sobrevivência do doente e atraso da progressão da doença, uma abordagem inicial com Bevacizumab parece adequada, permitindo poupar os agentes anti-EGFR para o tratamento de segunda e terceira linhas (125). Não sendo o Bevacizumab ativo no tratamento de terceira linha, os únicos agentes dirigidos disponíveis nesta fase são os anti-EGFR, em doentes K-RAS não mutados. Não existe terapêutica de terceira linha *standard* em doentes K-RAS mutantes (126).

De um modo geral, os agentes anti-EGFR são bem tolerados. De longe, o efeito lateral mais comum destes agentes é a toxicidade dermatológica, principalmente um exantema acneiforme que atinge a quase totalidade dos doentes. Este efeito de classe que surge geralmente no início do tratamento é expectável dada a expressão do EGFR nos queratinócitos indiferenciados em proliferação nas camadas basais da epiderme e, apesar de normalmente moderado, atinge preferencialmente áreas visíveis do corpo, podendo causar prurido significativo. O seu tratamento é meramente sintomático.

Surpreendentemente, este efeito lateral serve de marcador da eficácia do tratamento, dado que um aumento da toxicidade dermatológica está correlacionado com um aumento da sobrevivência global, taxa de resposta e tempo até à progressão (127). Por oposição, a resposta à terapêutica é independente do nível de expressão do EGFR (128). Contudo, são necessários mais estudos para comprovar que o tratamento com estes agentes deva ser parado em doentes que não desenvolvam exantema significativo (127).

Outros efeitos laterais desta classe de agentes, muitas vezes potenciados pela combinação com agentes de QT, incluem a diarreia, raramente severa e necessitando de tratamento, a hipomagnesemia, possivelmente devido ao bloqueio do EGFR no rim, onde 70% do magnésio filtrado é reabsorvido, facilmente resolúvel na maioria dos casos com suplementação oral, a blefarite, náusea e fadiga (80). Dado que ambos os agentes apresentam eficácia semelhante quando combinados com QT de segunda linha, a grande diferença entre Cetuximab e Panitumumab reside na sua natureza quimérica ou totalmente humanizada, respetivamente. Esta diferença é responsável pela significativa menor taxa de reações de hipersensibilidade associada ao Panitumumab, tornando a infusão mais prática do que com o Cetuximab (129). O Panitumumab apresenta um melhor perfil de imunogenicidade, quer em monoterapia, quer em combinação com QT (130). A natureza quimérica do Cetuximab foi recentemente proposta como uma potencial explicação para a resistência e variação interindividual na resposta a este agente (131). À semelhança do verificado com o Bevacizumab, a idade do doente, por si só, não deve constituir uma contraindicação para uso dos agentes anti-EGFR.

## **Novos Agentes**

Apesar dos ganhos conseguidos com a introdução destes agentes, ainda existe grande margem de progressão, dado que a sobrevivência a longo prazo do mCCR continua

limitada, e a ampliação dos conhecimentos sobre mecanismos genómicos e proteómicos que controlam o crescimento e proliferação das células neoplásicas prossegue (132).

Mesmo com a introdução do Bevacizumab, a sobrevivência livre de progressão continua menor que um ano, o que torna necessário melhorar a taxa de resposta e a durabilidade da mesma (92). Assim, foi desenvolvido o Aflibercept, uma proteína solúvel recombinante totalmente humanizada, que combina a região constante do anticorpo humano IgG1 com parte dos domínios extracelulares de VEGFR-1 e VEGFR-2. Este agente liga-se não só ao VEGF-A, mas também ao VEGF-B e aos PlGF 1 e 2, impedindo a ligação destes fatores ao verdadeiro recetor, bloqueando assim a angiogénese (133, 134). O Aflibercept parece conseguir contornar, pelo menos parcialmente, a resistência ao Bevacizumab, dado o seu bloqueio quase total da angiogénese e a capacidade de causar regressão da vasculatura tumoral, prevenindo o surgimento de micro-metástases. O seu potencial antiangiogénico é superior ao do Bevacizumab, devido à ligação com 100-1000 vezes mais afinidade ao VEGF-A, ao seu maior tempo de semivida e à afinidade extra para outros fatores, como o PlGF (135).

No estudo VELOUR, a combinação de Aflibercept com FOLFIRI em doentes previamente tratados com oxaliplatina levou a um aumento significativo da sobrevida global e livre de progressão, que foi independente do uso prévio de Bevacizumab (136). Na sequência, o Aflibercept foi recentemente aprovado pela FDA, em agosto de 2012, para uso em combinação com FOLFIRI como terapêutica de segunda linha, em doentes refratários ou que progrediram perante esquemas baseados em oxaliplatina. Não existe atualmente evidência do benefício da combinação FOLFIRI com Aflibercept em doentes previamente tratados com FOLFIRI (27).

Como agente antiangiogénico que é, o Aflibercept demonstrou um perfil de toxicidade semelhante ao do Bevacizumab, sendo os efeitos laterais mais comuns HTA e proteinúria. Os efeitos laterais associados ao esquema FOLFIRI (diarreia, estomatite, neutropenia e infeção) foram mais comuns em doentes tratados com Aflibercept, e alguns efeitos laterais como HTA e proteinúria parecem mais comuns com o Aflibercept do que com o Bevacizumab. No entanto, são necessários estudos randomizados que comparem diretamente os benefícios e a toxicidade destes dois agentes (137).

O mais recente agente aprovado pela FDA para o tratamento do mCCR é o Regorafenib. Trata-se de um inibidor inespecífico multiquinase administrado por via oral de modo contínuo, dirigido contra inúmeras quinases implicadas em processos de angiogénese e crescimento tumoral, nomeadamente os VEGFRs 1-3, PDGFRB, FGFR1, RAF, TIE2, KIT, RET e BRAF (138). O estudo CORRECT mostrou vantagens em termos de sobrevida global e progressão livre de doença com o uso de Regorafenib em doentes que progrediram face a toda a restante terapêutica aprovada. O seu principal efeito parece ser a estabilização da doença e não a cito-redução, dado que em poucos doentes foi objetivada uma resposta tumoral efetiva (139). A sua aprovação pela FDA em setembro de 2012 não se processou sem controvérsia. De facto, autores advogam que este fármaco não deverá ser considerado *gold-standard* no tratamento de última linha do mCCR devido ao reduzido benefício a nível de sobrevivência (melhoria de 1,4 meses na sobrevivência global e de 0,2 meses na sobrevivência livre de progressão, com mais de metade dos doentes apresentando progressão na TC de controlo às 8 semanas), ao perfil de toxicidade e à baixa probabilidade de futuras análises provarem o custo-benefício do agente (140). Entre os efeitos laterais incluem-se exantema mão-pé, fadiga, diarreia e HTA, ocorrendo normalmente numa fase precoce no decurso do tratamento. Em 67%

dos casos ocorreu uma reação adversa que implicou redução da dose do agente ou mesmo a sua interrupção (139).

Atualmente, não foi identificado nenhum marcador que se correlacione com a resposta ao fármaco no tratamento do mCCR, apesar dos estudos sugerirem que diferentes subgrupos de doentes poderão apresentar respostas distintas ao tratamento. De assinalar que o *status* K-RAS não parece preditivo da resposta a este agente, sugerindo que ele poderá ser eficaz nos cerca de 40% de doentes K-RAS mutantes (63). A descoberta de biomarcadores preditivos da resposta ao tratamento é, então, imperativa.

## **Caso Clínico**

Doente do sexo masculino, caucasiano, de 66 anos, com antecedentes de HTA, síndrome ventilatório obstrutivo crónico não reversível e função cardíaca no limite inferior do normal. Realiza TC torácica para avaliação da sua patologia pulmonar em 6 de maio de 2009, que detetou vários nódulos pulmonares, o maior com 20mm na base do pulmão esquerdo, sugestivos de metástases.

A colonoscopia total realizada no seguimento mostrou duas lesões, entre os 12 e 15cm e entre os 4 e 6cm da margem anal, respetivamente. A biópsia confirmou adenocarcinoma moderadamente diferenciado em ambas as lesões.

A ecografia endoanal mostrou que ambas as lesões atingiam a camada muscular mas não a ultrapassavam, revelando adenopatias regionais (uT2 N1). A TC toracoabdominopélvica mostrou as lesões pulmonares já descritas, sem evidência de lesões noutros órgãos. Realizou PET-CT, que revelou foco de captação na base do pulmão esquerdo e nas duas lesões retais. A biópsia transtorácica do nódulo pulmonar



confirmou tratar-se de uma metástase de adenocarcinoma do reto. A pesquisa de mutações do K-RAS foi negativa.

Em Consulta de Grupo Oncológica Multidisciplinar foi decidida QT com FOLFOX + Bevacizumab, que foi iniciada a 20 de maio de 2009. Após sete ciclos, a TC toracoabdominopélvica de controlo revelou resposta parcial, restando três nódulos pulmonares. Após concluir o oitavo ciclo (este sem Bevacizumab) foi submetido a toracotomia bilateral a 19 de outubro de 2009, com resseção de seis lesões. O exame histológico confirmou metástases em três lesões e fibrose nas restantes.

Em 8 de dezembro de 2009 fez resseção endorectal da lesão do reto baixo, tendo o exame anatomopatológico revelado adenocarcinoma yT2 Nx, e em 18 de dezembro realizou resseção anterior do reto com colonostomia provisória, tendo o exame anatomopatológico revelado adenocarcinoma yT1 N1 com margens livres. Após as cirurgias reiniciou QT com o protocolo FOLFOX + Bevacizumab, completando mais quatro ciclos, que terminou em fevereiro de 2010. Ficou em vigilância sem evidência de doença.

Em julho de 2010 a TC toracoabdominopélvica de seguimento revelou nódulo pulmonar de 9mm na cicatriz do lobo superior direito e a PET-CT mostrou captação nessa mesma lesão. CEA e CA19-9 mantinham-se negativos. Foram repetidas a colonoscopia total e ecografia endoanal, que se revelaram normais. Em 9 de outubro de 2010 foi novamente submetido a cirurgia, tendo sido ressecadas duas metástases do pulmão direito.

Ficou em vigilância clínica e por imagem. A TC de abril de 2012 revelou aparecimento de novo de dois nódulos no pulmão direito com 27 mm e 8 mm e dois no esquerdo com 8 mm e 7 mm. A PET-CT revelou quatro lesões no pulmão direito e duas no esquerdo

sugestivas de metástases. Após avaliação por Cirurgia Torácica, as lesões foram consideradas irressecáveis sem pneumectomia direita.

Em Consulta de Grupo Oncológica Multidisciplinar a 3 de maio de 2012 foi decidido iniciar QT com FOLFOX + Panitumumab. Após cinco ciclos, a TC revelou estabilização das lesões pulmonares e nova PET-CT mostrou foco de captação no lobo superior direito e ténue fixação no pulmão esquerdo.

Em 8 de agosto de 2012 fez RT localizada da lesão do pulmão direito. A PET-CT de outubro de 2012 revelou apenas captação em nódulo do pulmão esquerdo e ténue captação na lesão irradiada do pulmão direito. Em novembro de 2012 fez RT localizada da lesão do pulmão esquerdo.

## **Discussão do Caso Clínico**

Doente assintomático, com diagnóstico de CCR efetuado na sequência de um exame realizado para avaliação de patologia respiratória de base. O CCR é muitas vezes assintomático ou origina sintomas inespecíficos até fase avançada da doença. Esta neoplasia origina-se frequentemente em pólipos adenomatosos que levam cerca de dez anos a transformar-se. O rastreio permite identificar e no seguimento remover estes pólipos, bem como pode detetar cancro numa fase precoce. O doente não realizava rastreio do CCR.

Neste doente a colonoscopia revelou adenocarcinoma do reto multifocal e a biópsia de um dos nódulos pulmonares confirmou tratar-se de metástases.

Após confirmação de adenocarcinoma do reto é necessário estadiar a doença para planear tratamento. A TC toracoabdominopélvica revelou metástases apenas no pulmão. Embora as lesões pulmonares fossem várias considerou-se a possibilidade de tratamento

neoadjuvante, com vista a posterior tratamento radical do primário e das metástases. Neste contexto, realizou PET-CT que revelou metastização limitada aos pulmões. Após avaliação por equipa multidisciplinar (cirurgia geral, cirurgia torácica, radioterapia e oncologia médica) foi considerada metastização no limiar da ressecabilidade, pelo que foi proposto tratamento neoadjuvante. A pesquisa de mutações do K-RAS, no sentido de avaliar a utilidade da terapia dirigida ao EGFR, não revelou mutações.

Dado tratar-se de uma neoplasia do reto seria de considerar QT/RT neoadjuvante. Como o doente apresentava várias metástases pulmonares que condicionavam o prognóstico e não apresentava sintomas relacionados com o primário retal foi decidido começar por tratamento sistémico. De acordo com o estado da arte, e numa tentativa de obter o máximo benefício, optou-se por QT com protocolo FOLFOX e terapia dirigida com Bevacizumab.

Houve resposta a este tratamento, pelo que se equacionou tratamento radical do tumor primário e das metástases. Embora fosse de considerar RT neoadjuvante o doente recusou esta opção. Decidiu-se então iniciar cirurgia às metástases, tendo sido possível abordar os dois pulmões no mesmo ato cirúrgico. O doente recusou ainda amputação abdómino-perineal, pelo que fez resseção endorretal da lesão distal e resseção anterior do reto para abordagem da lesão proximal.

Realizou portanto oito ciclos de terapêutica neoadjuvante bem como quatro ciclos em pós-operatório, completando um total de seis meses de tratamento.

Cerca de nove meses após a cirurgia às metástases houve reaparecimento de nova metástase no pulmão direito. Após exclusão de outras lesões e por se tratar de uma lesão única foi novamente submetido a cirurgia, tendo acabado por ser identificadas e removidas duas lesões durante o procedimento. Dezoito meses mais tarde verifica-se

nova progressão da doença a nível do pulmão, sendo esta bilateral e considerada irressecável. Foi então decidido recorrer a QT com o mesmo protocolo, dada a boa resposta inicial, mudando a terapia dirigida para Panitumumab pelo tumor ser K-RAS não mutado.

Após cinco ciclos a doença revelou-se estável na TC, fixando a PET-CT apenas em lesão do lobo superior direito e pequena lesão do pulmão esquerdo, pelo que realizou RT localizada da lesão direita. Três meses depois mantinha apenas a lesão esquerda, sendo que a ténue captação na cicatriz da lesão irradiada à direita foi interpretada como fibrose secundária à RT. Realizou então RT localizada da lesão esquerda.

Mantém vigilância com bom estado geral, e ECOG *performance status* de 0.

Destaca-se neste doente a necessidade de um completo estadiamento da doença, da pesquisa precoce de mutações K-RAS no sentido de ponderar quais as opções terapêuticas disponíveis e de um *follow-up* apertado com vista à deteção atempada de recidivas, nunca esquecendo de, a qualquer etapa do processo terapêutico, envolver o doente na tomada de decisões. Este doente beneficiou significativamente dos avanços nas terapêuticas cirúrgicas, sistémicas e de RT.

## **Conclusão**

Com o advento dos regimes combinados de QT e terapêuticas dirigidas, o mCCR transformou-se cada vez mais numa condição crónica que requer cuidados a longo prazo (87). A sobrevivência média destes doentes atinge já os 30 meses em alguns estudos. Na escolha do melhor tratamento é importante ter em conta o objetivo, a eficácia e a tolerabilidade do mesmo, ajustando-o às características clínicas do doente. A decisão da

melhor estratégia de tratamento deve passar por uma equipa multidisciplinar, incorporando o ponto de vista do doente (76, 87).

Presentemente, dezenas de ensaios clínicos de fases I, II e III estão a decorrer no sentido de identificar outras moléculas candidatas ao tratamento do mCCR, pelo que a lista de agentes aprovados para o tratamento desta doença irá provavelmente crescer nos próximos 10 anos. Novos agentes antiangiogénicos, como o Cediranib, Vatalanib, Sunitinib, Sorafenib, e Brivanib, ou anti-EGFR, como o Nimutuzumab ou o Necitumumab, estão em desenvolvimento. Outras vias metabólicas como RAS-RAF-MEK-ERK e PI3K-Akt-mTOR, bem como as vias do IGFR, *Hedgehog*, *Notch* e Wnt/ $\beta$ -catenina estão a ser progressivamente melhor caracterizadas, e a inibição dos seus mediadores estudada. A imunoterapia também poderá vir a ter um papel no tratamento da doença.

Após um período de relativa estagnação com investimento em ensaios clínicos incorporando os agentes já aprovados o campo investigacional no mCCR está novamente ativo, com várias moléculas promissoras em fase avançada de estudo.

O tratamento sistémico e local das doenças oncológicas evoluiu significativamente nos últimos anos. Cada vez conhecemos melhor as vias de proliferação, diferenciação e apoptose das células neoplásicas, o que nos permite oferecer tratamentos mais personalizados. A evolução nas técnicas cirúrgicas e de RT permite também abordar radicalmente lesões antes consideradas irressecáveis.

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer ao meu tutor, pelo apoio prestado durante as várias etapas de elaboração desta tese, e à minha mãe, pela ajuda na revisão ortográfica da mesma.

## Referências Bibliográficas

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA: a cancer journal for clinicians. 2010;60(5):277-300. Epub 2010/07/09.
2. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2010;19(8):1893-907. Epub 2010/07/22.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International journal of cancer Journal international du cancer. 2010;127(12):2893-917. Epub 2011/02/26.
4. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EUROCORE study. International journal of cancer Journal international du cancer. 2012;131(7):1649-58. Epub 2011/05/25.
5. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer. 2010;46(4):765-81. Epub 2010/02/02.
6. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCORE-4 study. The lancet oncology. 2007;8(9):773-83. Epub 2007/08/24.
7. RORENO. Análise de Sobrevivência, Principais Cancros da Região Norte, 2000/2001. Registo Oncológico Regional do Norte. Porto, Janeiro de 2010.
8. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2012;62(1):10-29. Epub 2012/01/13.

9. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59(6):366-78. Epub 2009/11/10.
10. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin N*. 2008;37(1):1-+.
11. Power DG, Glogowski E, Lipkin SM. Clinical genetics of hereditary colorectal cancer. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2010;24(5):837-59. Epub 2010/09/08.
12. Butterly LF, Goodrich M, Onega T, Greene MA, Srivastava A, Burt R, et al. Improving the quality of colorectal cancer screening: assessment of familial risk. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(3):754-60. Epub 2010/01/09.
13. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996;25(4):793-803. Epub 1996/12/01.
14. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, Schootman M, Zauber AG, Hollenbeck AR, et al. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(18):1353-62. Epub 2012/09/07.
15. Willett WC. Diet and cancer: an evolving picture. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;293(2):233-4. Epub 2005/01/13.
16. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(9):1423-31. Epub 2012/06/15.
17. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67. Epub 1990/06/01.
18. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *The British journal of surgery*. 2002;89(7):845-60. Epub 2002/06/26.

19. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1079-99. Epub 2008/09/09.
20. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487(7407):330-7. Epub 2012/07/20.
21. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v70-7. Epub 2010/06/29.
22. Gellad ZF, Provenzale D. Colorectal cancer: national and international perspective on the burden of disease and public health impact. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2177-90. Epub 2010/04/28.
23. He J, Efron JE. Screening for colorectal cancer. *Advances in surgery*. 2011;45:31-44. Epub 2011/10/01.
24. Hassan C, Giorgi Rossi P, Camilloni L, Rex DK, Jimenez-Cendales B, Ferroni E, et al. Meta-analysis: adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(10):929-40. Epub 2012/10/06.
25. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(10):3039-45. Epub 1999/10/16.
26. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2004;54(6):295-308. Epub 2004/11/13.
27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer. V 1.2013. Disponível em: <http://www.nccn.org>. Acedido em: Setembro de 2012.



28. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v82-6. Epub 2010/06/29.
29. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Rectal Cancer. V 1.2013. Disponível em: <http://www.nccn.org>. Acedido em: Setembro de 2012.
30. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(10):2479-516. Epub 2012/09/27.
31. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(19):3109-16. Epub 2009/05/20.
32. Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, Tanaka N, Remillard MY, Yothers G, et al. Mutation Profiling and Microsatellite Instability in Stage II and III Colon Cancer: An Assessment of Their Prognostic and Oxaliplatin Predictive Value. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(23):6531-41. Epub 2012/10/10.
33. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a

prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009;373(9666):821-8. Epub 2009/03/10.

34. Bonnetain F, Bosset JF, Gerard JP, Calais G, Conroy T, Mineur L, et al. What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: surrogacy in question? *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1781-90. Epub 2012/04/18.

35. Glynne-Jones R, Anyamene N, Moran B, Harrison M. Neoadjuvant chemotherapy in MRI-staged high-risk rectal cancer in addition to or as an alternative to preoperative chemoradiation? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(10):2517-26. Epub 2012/03/01.

36. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(31):5124-30. Epub 2009/09/23.

37. Chibaudel B, Tournigand C, Andre T, de Gramont A. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2012;4(2):75-89. Epub 2012/03/17.

38. Greystoke A, Mullanmutha SA. How many diseases are colorectal cancer? *Gastroenterology research and practice*. 2012;2012:564741. Epub 2012/09/20.

39. Adam R, Haller DG, Poston G, Raoul JL, Spano JP, Tabernero J, et al. Toward optimized front-line therapeutic strategies in patients with metastatic colorectal cancer--an expert review from the International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) 2009. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(8):1579-84. Epub 2010/03/12.

40. Surveillance Epidemiology and End Results Program. SEER stat fact sheets: colon and rectum. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>. Acedido em: Outubro de 2012
41. Culverwell AD, Chowdhury FU, Scarsbrook AF. Optimizing the role of FDG PET-CT for potentially operable metastatic colorectal cancer. Abdominal imaging. 2012;37(6):1021-31. Epub 2012/03/01.
42. Briggs RH, Chowdhury FU, Lodge JP, Scarsbrook AF. Clinical impact of FDG PET-CT in patients with potentially operable metastatic colorectal cancer. Clinical radiology. 2011;66(12):1167-74. Epub 2011/08/27.
43. Ferrand F, Malka D, Bourredjem A, Allonier C, Bouche O, Louafi S, et al. Impact of primary tumour resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy: Results from the multicenter, randomised trial Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9601. Eur J Cancer. 2013;49(1):90-7. Epub 2012/08/29.
44. Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F, Mitry E, Aparicio T, Des Guetz G, et al. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. Diseases of the colon and rectum. 2011;54(8):930-8. Epub 2011/07/07.
45. de Haas RJ, Wicherts DA, Salloum C, Andreani P, Sotirov D, Adam R, et al. Long-term outcomes after hepatic resection for colorectal metastases in young patients. Cancer. 2010;116(3):647-58. Epub 2009/12/10.
46. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. Annals of surgery. 2006;244(2):254-9. Epub 2006/07/22.

47. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(10):1271-80. Epub 2006/09/07.
48. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, Quirke P, Taylor EF, Fairley L, et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *The British journal of surgery*. 2010;97(7):1110-8. Epub 2010/07/16.
49. Primrose JN. Surgery for colorectal liver metastases. *British journal of cancer*. 2010;102(9):1313-8. Epub 2010/04/29.
50. Mohammad WM, Balaa FK. Surgical management of colorectal liver metastases. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2009;22(4):225-32. Epub 2010/11/03.
51. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *The lancet oncology*. 2009;10(8):801-9. Epub 2009/08/04.
52. Comella P, Casaretti R, Avallone A, Franco L. Optimizing the management of metastatic colorectal cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2010;75(1):15-26. Epub 2009/10/20.
53. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010;59(10):1383-8. Epub 2010/08/25.
54. Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S, Motohashi S, Yasufuku K, Iyoda A, et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82(1):254-60. Epub 2006/06/27.
55. Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, Eugenio L, Antunes MJ. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *European journal of cardio-*

thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2009;35(3):444-9. Epub 2009/01/13.

56. Kim HJ, Kye BH, Lee JI, Lee SC, Lee YS, Lee IK, et al. Surgical resection for lung metastases from colorectal cancer. Journal of the Korean Society of Coloproctology. 2010;26(5):354-8. Epub 2010/12/15.

57. Villeneuve PJ, Sundaresan RS. Surgical management of colorectal lung metastasis. Clinics in colon and rectal surgery. 2009;22(4):233-41. Epub 2010/11/03.

58. Montagnani F, Chiriatti A, Turrisi G, Francini G, Fiorentini G. A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity. Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 2011;13(8):846-52. Epub 2010/01/15.

59. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, Texereau P, Auby D, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. The lancet oncology. 2011;12(11):1032-44. Epub 2011/09/10.

60. Lucas AS, O'Neil BH, Goldberg RM. A decade of advances in cytotoxic chemotherapy for metastatic colorectal cancer. Clinical colorectal cancer. 2011;10(4):238-44. Epub 2011/08/09.

61. Ferrarotto R, Pathak P, Maru D, Agarwal A, Overman M, Hoff PM, et al. Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. Clinical colorectal cancer. 2011;10(3):178-82. Epub 2011/08/23.

62. Peeters M, Price T. Biologic therapies in the metastatic colorectal cancer treatment continuum--applying current evidence to clinical practice. Cancer treatment reviews. 2012;38(5):397-406. Epub 2011/09/09.

63. Chu E. An update on the current and emerging targeted agents in metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2012;11(1):1-13. Epub 2011/07/15.
64. El Zouhairi M, Charabaty A, Pishvaian MJ. Molecularly targeted therapy for metastatic colon cancer: proven treatments and promising new agents. *Gastrointestinal cancer research : GCR*. 2011;4(1):15-21. Epub 2011/04/06.
65. Gotink KJ, Verheul HM. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis*. 2010;13(1):1-14. Epub 2009/12/17.
66. Naumov GN, Akslen LA, Folkman J. Role of angiogenesis in human tumor dormancy: animal models of the angiogenic switch. *Cell Cycle*. 2006;5(16):1779-87. Epub 2006/08/26.
67. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *The New England journal of medicine*. 2008;358(19):2039-49. Epub 2008/05/09.
68. Eichholz A, Merchant S, Gaya AM. Anti-angiogenesis therapies: their potential in cancer management. *OncoTargets and therapy*. 2010;3:69-82. Epub 2010/07/10.
69. Fan F, Schimming A, Jaeger D, Podar K. Targeting the tumor microenvironment: focus on angiogenesis. *Journal of oncology*. 2012;2012:281261. Epub 2011/08/31.
70. Min BS, Kim NK, Jeong HC, Chung HC. High levels of serum VEGF and TIMP-1 are correlated with colon cancer liver metastasis and intrahepatic recurrence after liver resection. *Oncology letters*. 2012;4(1):123-30. Epub 2012/07/19.
71. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nature reviews Cancer*. 2008;8(8):579-91. Epub 2008/07/04.
72. Ferrarotto R, Hoff PM. Antiangiogenic Drugs for Colorectal Cancer: Exploring New Possibilities. *Clinical colorectal cancer*. 2012. Epub 2012/07/06.
73. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal

cancer. The New England journal of medicine. 2004;350(23):2335-42. Epub 2004/06/04.

74. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(4):689-90. Epub 2008/02/01.

75. Zoratto F, Rossi L, Zullo A, Papa A, Zaccarelli E, Tomao L, et al. Critical appraisal of bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer. OncoTargets and therapy. 2012;5:199-211. Epub 2012/10/12.

76. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21 Suppl 5:v93-7. Epub 2010/06/29.

77. Renouf DJ, Lim HJ, Speers C, Villa D, Gill S, Blanke CD, et al. Survival for metastatic colorectal cancer in the bevacizumab era: a population-based analysis. Clinical colorectal cancer. 2011;10(2):97-101. Epub 2011/08/24.

78. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(21):3523-9. Epub 2008/07/22.

79. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. Annals of

oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2009;20(5):807-15. Epub 2009/01/20.

80. Fuloria J. Safety profiles of current antiangiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *OncoTargets and therapy*. 2012;5:133-42. Epub 2012/08/30.

81. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Rohr UP. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2010;136(5):737-43. Epub 2009/11/12.

82. Strickler JH, Hurwitz HI. Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *The oncologist*. 2012;17(4):513-24. Epub 2012/04/06.

83. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(16):1232-9. Epub 2007/08/10.

84. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, Rosenberg JE, Nguyen PL, Azzi GR, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(6):632-8. Epub 2011/01/06.

85. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC cancer*. 2012;12:89. Epub 2012/03/15.

86. Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, Hurwitz HI, Kozloff M, Tezcan H, et al. Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Initially Treated with FOLFOX-Bevacizumab or FOLFIRI-Bevacizumab:



Results From ARIES, a Bevacizumab Observational Cohort Study. *The oncologist*. 2012;17(12):1486-95. Epub 2012/09/28.

87. Cartwright TH. Treatment decisions after diagnosis of metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2012;11(3):155-66. Epub 2011/12/24.

88. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Colangelo LH, Lopa SH, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(20):3385-90. Epub 2009/05/06.

89. Constantinidou A, Cunningham D, Shurmahi F, Asghar U, Barbachano Y, Khan A, et al. Perioperative Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Undergoing Liver Resection. *Clinical colorectal cancer*. 2012. Epub 2012/10/02.

90. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, Chang GJ, Abdalla EK, Kopetz S, et al. Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(32):5254-60. Epub 2008/10/16.

91. Okines A, Puerto OD, Cunningham D, Chau I, Van Cutsem E, Saltz L, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *British journal of cancer*. 2009;101(7):1033-8. Epub 2009/10/01.

92. He K, Cui B, Li G, Wang H, Jin K, Teng L. The effect of anti-VEGF drugs (bevacizumab and aflibercept) on the survival of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *OncoTargets and therapy*. 2012;5:59-65. Epub 2012/05/10.

93. Kemeny NE, Jarnagin WR, Capanu M, Fong Y, Gewirtz AN, Dematteo RP, et al. Randomized phase II trial of adjuvant hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected hepatic metastases from colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(7):884-9. Epub 2010/12/30.
94. Snoeren N, Voest EE, Bergman AM, Dalesio O, Verheul HM, Tollenaar RA, et al. A randomized two arm phase III study in patients post radical resection of liver metastases of colorectal cancer to investigate bevacizumab in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) vs CAPOX alone as adjuvant treatment. *BMC cancer*. 2010;10:545. Epub 2010/10/13.
95. Schneider BP, Shen F, Miller KD. Pharmacogenetic biomarkers for the prediction of response to antiangiogenic treatment. *The lancet oncology*. 2012;13(10):e427-36. Epub 2012/10/03.
96. Kopetz S, Hoff PM, Morris JS, Wolff RA, Eng C, Glover KY, et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(3):453-9. Epub 2009/12/17.
97. Tejpar S, Prenen H, Mazzone M. Overcoming resistance to antiangiogenic therapies. *The oncologist*. 2012;17(8):1039-50. Epub 2012/07/10.
98. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(1):29-37. Epub 2012/11/22.

99. Bennouna J, Borg C, Delord JP, Husseini F, Trillet-Lenoir V, Faroux R, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the phase II BEVACOLOR study. *Clinical colorectal cancer*. 2012;11(1):38-44. Epub 2011/08/02.
100. Park LC, Lee HS, Shin SH, Park SJ, Park MI, Oh SY, et al. Bevacizumab as a second- or later-line of treatment for metastatic colorectal cancer. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2012;18(10):1104-9. Epub 2012/03/15.
101. Brower V. Antiangiogenesis research is booming, as questions and studies proliferate. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(11):780-1. Epub 2009/05/28.
102. Cetin B, Kaplan MA, Berk V, Tufan G, Benekli M, Isikdogan A, et al. Bevacizumab-containing Chemotherapy is Safe in Patients with Unresectable Metastatic Colorectal Cancer and a Synchronous Asymptomatic Primary Tumor. *Japanese journal of clinical oncology*. 2013;43(1):28-32. Epub 2012/10/31.
103. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(5):672-80. Epub 2008/12/31.
104. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;360(6):563-72. Epub 2009/02/07.
105. Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, Cats A, Creemers GJ, Schrama JG, et al. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the

- Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(4):734-8. Epub 2008/02/15.
106. Saif MW. Colorectal cancer in review: the role of the EGFR pathway. *Expert opinion on investigational drugs*. 2010;19(3):357-69. Epub 2010/01/26.
107. Brand TM, Wheeler DL. KRAS mutant colorectal tumors: past and present. *Small GTPases*. 2012;3(1):34-9. Epub 2012/06/21.
108. Normanno N, Tejpar S, Morgillo F, De Luca A, Van Cutsem E, Ciardiello F. Implications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic CRC. *Nature reviews Clinical oncology*. 2009;6(9):519-27. Epub 2009/07/29.
109. Rebersek M, Boc M, Cerkovnik P, Benedik J, Hlebanja Z, Volk N, et al. Efficacy of first-line systemic treatment in correlation with BRAF V600E and different KRAS mutations in metastatic colorectal cancer - a single institution retrospective analysis. *Radiology and oncology*. 2011;45(4):285-91. Epub 2012/08/31.
110. Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Cassingena A, Venturini F, Funaioli C, Cipani T, et al. Therapeutic implications of resistance to molecular therapies in metastatic colorectal cancer. *Cancer treatment reviews*. 2010;36 Suppl 3:S1-5. Epub 2010/12/07.
111. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *The lancet oncology*. 2010;11(8):753-62. Epub 2010/07/14.
112. Yokota T. Are KRAS/BRAF mutations potent prognostic and/or predictive biomarkers in colorectal cancers? *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. 2012;12(2):163-71. Epub 2011/11/03.

113. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(4):337-45. Epub 2004/07/23.
114. Marshall J. Clinical implications of the mechanism of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cancer*. 2006;107(6):1207-18. Epub 2006/08/16.
115. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer*. 2012;48(10):1466-75. Epub 2012/03/27.
116. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. 2011;377(9783):2103-14. Epub 2011/06/07.
117. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(15):1755-62. Epub 2012/04/05.
118. Zhou SW, Huang YY, Wei Y, Jiang ZM, Zhang YD, Yang Q, et al. No Survival Benefit from Adding Cetuximab or Panitumumab to Oxaliplatin-Based Chemotherapy in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in KRAS Wild Type Patients: A Meta-Analysis. *PloS one*. 2012;7(11):e50925. Epub 2012/12/12.

119. Jain VK, Hawkes EA, Cunningham D. Integration of biologic agents with cytotoxic chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2011;10(4):245-57. Epub 2011/07/07.
120. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, Anderluh F. Cetuximab in preoperative treatment of rectal cancer - term outcome of the XERT trial. *Radiology and oncology*. 2012;46(3):252-7. Epub 2012/10/19.
121. Kim SY, Shim EK, Yeo HY, Baek JY, Hong YS, Kim DY, et al. KRAS Mutation Status and Clinical Outcome of Preoperative Chemoradiation With Cetuximab in Locally Advanced Rectal Cancer: A Pooled Analysis of 2 Phase II Trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;85(1):201-7. Epub 2012/06/08.
122. Peeters M, Cohn A, Kohne CH, Douillard JY. Panitumumab in combination with cytotoxic chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Clinical colorectal cancer*. 2012;11(1):14-23. Epub 2011/09/20.
123. Lau SC, Chung V, Lim D, Shibata S. Panitumumab following disease progression on cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective review. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2013. Epub 2013/01/29.
124. Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Vehling-Kaiser U, Jager E, Heintges T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KKK-0306. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(7):1693-9. Epub 2012/01/06.
125. Pfeiffer P, Nielsen D, Bjerregaard J, Qvortrup C, Yilmaz M, Jensen B. Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal

- cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2008;19(6):1141-5. Epub 2008/02/19.
126. Kang BW, Kim TW, Lee JL, Ryu MH, Chang HM, Yu CS, et al. Bevacizumab plus FOLFIRI or FOLFOX as third-line or later treatment in patients with metastatic colorectal cancer after failure of 5-fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin: a retrospective analysis. *Med Oncol*. 2009;26(1):32-7. Epub 2008/05/24.
127. Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Targeted oncology*. 2013. Epub 2013/01/17.
128. Popa C, Ionescu S, Mihaila D, Gal I, Poteca T, Simion S. Evaluating the treatment of metastatic colorectal cancer with monoclonal antibodies. *Journal of medicine and life*. 2012;5(2):168-72. Epub 2012/07/18.
129. Gravalos C, Cassinello J, Garcia-Alfonso P, Jimeno A. Integration of panitumumab into the treatment of colorectal cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2010;74(1):16-26. Epub 2009/07/21.
130. Weeraratne D, Chen A, Pennucci JJ, Wu CY, Zhang K, Wright J, et al. Immunogenicity of panitumumab in combination chemotherapy clinical trials. *BMC clinical pharmacology*. 2011;11:17. Epub 2011/11/11.
131. Pandey JP. Mechanism of resistance to cetuximab therapy in colorectal cancer: Possible role of antibodies to immunoglobulin allotypes. *mAbs*. 2012;4(5):553-4. Epub 2012/07/24.
132. Berge E, Thompson C, Messersmith W. Development of novel targeted agents in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2011;10(4):266-78. Epub 2011/09/10.

133. Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug. *The British journal of ophthalmology*. 2012;96(9):1157-8. Epub 2012/03/27.
134. Tang PA, Cohen SJ, Kollmannsberger C, Bjarnason G, Virik K, MacKenzie MJ, et al. Phase II clinical and pharmacokinetic study of aflibercept in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(21):6023-31. Epub 2012/09/15.
135. Wang TF, Lockhart AC. Aflibercept in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clinical Medicine Insights Oncology*. 2012;6:19-30. Epub 2012/01/19.
136. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3499-506. Epub 2012/09/06.
137. Mitchell EP. Targeted Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Role of Aflibercept. *Clinical colorectal cancer*. 2012. Epub 2012/10/30.
138. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schutz G, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2011;129(1):245-55. Epub 2010/12/21.
139. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12. Epub 2012/11/28.



140. Waddell T, Cunningham D. Evaluation of regorafenib in colorectal cancer and GIST. *Lancet*. 2013;381(9863):273-5. Epub 2012/11/28.

## Anexos

**Tabela I – Estadiamento do cancro do cólon\***

<i>Tumor Primário (T)</i>	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial ou invasão da lâmina própria
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor atravessa a muscular própria chegando aos tecidos adjacentes
T4a	Tumor penetra a superfície do peritoneu visceral
T4b	Tumor invade ou está aderente a outros órgãos ou estruturas
<i>Gânglios Linfáticos (N)</i>	
Nx	Gânglios linfáticos não podem ser avaliados
N0	Sem metástases ganglionares regionais
N1	Metástases em 1-3 gânglios regionais
N1a	Metástases em 1 gânglio regional
N1b	Metástases em 2-3 gânglios regionais
N1c	Depósitos tumorais na subserosa, mesentério, ou tecidos adjacentes não sem peritoneu, sem metástases ganglionares regionais
N2	Metástases em 4 ou mais gânglios regionais
N2a	Metástases em 4-6 gânglios regionais
N2b	Metástases em 7 ou mais gânglios regionais
<i>Metástases à distância (M)</i>	
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Metástases confinadas a um órgão/estrutura (fígado, pulmão, ovário, gânglio linfático não regional)
M1b	Metástases em mais de um órgão/estrutura ou no peritoneu
*Adaptado de (27)	

**Tabela II – Estádios do cancro do cólon\***

<i>Estadio</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b
*Adaptado de (27)			